

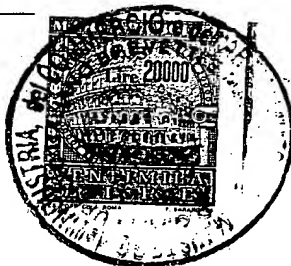


IB 00/0189509/913857

MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

EU



REC'D 22 FEB 2001

WIPO

PCT

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per Invenzione Industriale

N^o TO99 A 001138

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito*

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Roma, li **5 GEN. 2001**

IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE

DI CARLO

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

MODULO A

marca
da
bollo

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

A. RICHIEDENTE (I)

GAMBRO DASCO S.P.A.

M.A.

1) Denominazione

MEDOLLA (MO)

Residenza

codice

00182680363

2) Denominazione

Residenza

codice

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome e nome

BERGADANO Mirko e altri

cod. fiscale

denominazione studio di appartenenza

STUDIO TORTA S.r.l.

via

Viotti

n.

0009

città

TORINO

cap

10121

(prov) TO

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via

n.

città

cap

(prov)

D. TITOLO

classe proposta (sez/ci/scf)

gruppo/sottogruppo

METODO DI DETERMINAZIONE DEL RICIRCOLO DI SANGUE IN UN ACCESSO
VASCOLARE.ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☐

SE ISTANZA: DATA

N° PROTOCOLLO

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) BOSETTO Antonio

3) FAVA Massimo

2) PAOLINI Francesco

4)

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data

N° Protocollo

1)

2)

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

Per la migliore comprensione dell'invenzione è stato necessario
depositare disegni con diciture come convenuto dalla Convenzione
Europea sulle formalità alle quali l'Italia ha aderito.

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1)

2

PROV

n. pag. 27

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) ...

Doc. 2)

2

PROV

n. tav. 12

disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)

Doc. 3)

1

RIS

lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale

Doc. 4)

1

RIS

designazione inventore

Doc. 5)

1

RIS

documenti di priorità con traduzione in italiano

Doc. 6)

1

RIS

autorizzazione o atto di cessione

Doc. 7)

1

nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale lire

Cinquecentosessantacinquemila=

obbligatorio

COMPILATO IL 21 12 1999

FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I)

CONTINUA SINO NO

BERGADANO Mirko

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SINO SI

UFFICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI

TORINO

codice

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

999 00138

Pag. A

L'anno milannovecento

hovantanove

il giorno ventuno

del mese di

Dicembre

Il (I) richiedente (I) sopraindicato (I) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n.

6 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE

P. STUDIO TORTA S.r.l.

R. DEPOSITANTE

Cristian Letterio

VII QUALIFICA FUNZIONALE
L'UFFICIALE ROGANTE

h. b. a. e. Buz



RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE

NUMERO DOMANDA

REG. A

DATA DI DEPOSITO 21/12/1999

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

A. RICHIEDENTE (I)

Denominazione

GAMBRO DASCO S.P.A.

Residenza

MEDOLLA (MO)

D. TITOLO

METODO DI DETERMINAZIONE DEL RICIRCOLO DI SANGUE IN UN ACCESSO VASCOLARE.

Classe proposta (sez./cl./scl/)

(gruppo/sottogruppo)

L. RIASSUNTO

Viene descritto in metodo di determinazione del ricircolo di sangue in un accesso vascolare (11) di un paziente sottoposto ad un trattamento dialitico mediante un'apparecchiatura di dialisi (10) comprendente una linea arteriosa (24) di prelievo del sangue dal corpo del paziente, un filtro di dialisi (16), ed una linea venosa (26) di reimmissione del sangue nel corpo del paziente stesso. Il presente metodo prevede di determinare il ricircolo di sangue nell'accesso vascolare (11) operando con sistema in regime dinamico, ossia inducendo nel sangue fluente nella linea venosa (26) una perturbazione di entità tale da portare il sistema in regime transitorio e determinando il ricircolo di sangue nell'accesso vascolare (11) durante detto regime transitorio in funzione dell'entità della perturbazione indotta nella linea arteriosa (24). In particolare, la suddetta perturbazione è costituita dalla variazione della concentrazione dell'emoglobina nel sangue fluente nella linea venosa (26) e tale variazione viene provocata comandando una variazione del flusso di ultrafiltrazione nel filtro di dialisi (16).

M. DISEGNO

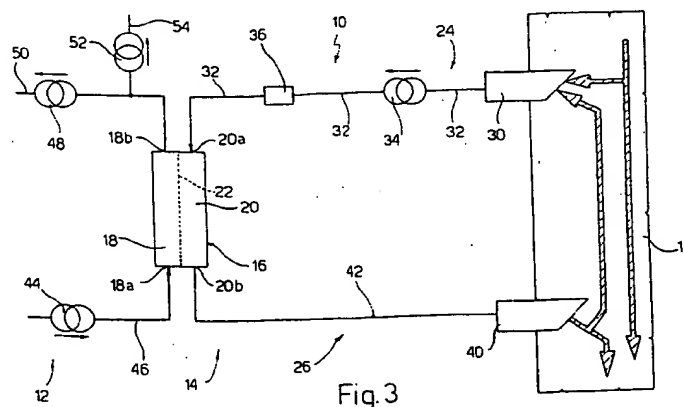


Fig. 3



Handwritten signature

D E S C R I Z I O N E

del brevetto per invenzione industriale

di GAMBRO DASCO S.P.A.

di nazionalità italiana,

a 41036 MEDOLLA (MO), VIA MODENESE, 30

1099A 001138

Inventori: BOSETTO Antonio, PAOLINI Francesco, FAVA Massimo

*** ***** ***

La presente invenzione è relativa ad un metodo di determinazione del ricircolo di sangue in un accesso vascolare.

Come è noto, il sangue è composto da una parte liquida detta plasma sanguigno e da una parte corpuscolata formata dalle cellule del sangue stesso, la quale comprende, fra l'altro, globuli rossi contenenti emoglobina. In caso di insufficienza renale nel sangue sono inoltre presenti particelle indesiderate di basso peso molecolare che possono essere eliminate attraverso un trattamento dialitico operato tramite una apparecchiatura di dialisi.

I trattamenti dialitici presentano un'efficienza definita come il rapporto tra il volume di sangue depurato durante la seduta dialitica ed il volume di sangue totale del paziente.

Un modello semplificato dei flussi di sangue che si originano quando un ricircolo extracorporeo viene

BERGADANO MIRKO
(iscritto all'Albo n. 8438)

imposto attraverso un accesso del tipo fistola Cimino-Brescia è mostrato in figura 1, nella quale è indicato con 1 il cuore, con 2 il circuito polmonare, con 3 il circuito sistemico e con 4 un filtro dializzatore, collegato al circuito sistemico 3 attraverso una linea di ingresso 5 (linea arteriosa) e una linea di uscita 6 (linea venosa).

Come si nota dalla figura 1, il sangue trattato nel corso di una seduta dialitica proviene dal circuito sistemico 3, nel quale il sangue fluisce con una portata limitata; pertanto gli attuali trattamenti dialitici presentando un'efficienza dialitica intrinsecamente non molto elevata e non esistono attualmente accorgimenti correttivi in grado di aumentarne il valore.

L'efficienza dei trattamenti dialitici è inoltre ulteriormente ridotta dal fenomeno noto in campo medico col termine di "ricircolo nell'accesso vascolare" secondo il quale, a causa di molteplici fattori quali l'intensità del flusso di sangue circolante nel circuito extracorporeo, il posizionamento degli aghi ed il grado di stenosi della fistola, una parte del sangue circolante nel circuito extracorporeo, e reimmesso dopo il trattamento dialitico nel corpo del paziente attraverso la linea venosa 6, rientra immediatamente nel circuito extracorporeo stesso attraverso la linea

BERGADANO MIRKO
(iscritto all'Albo n. 843B)

arteriosa 5, come mostrato nel particolare di fig. 2 relativo all'accesso vascolare (fistola), nella quale con 7 e 8 sono rappresentati gli aghi di prelievo e reimmissione del sangue.

Il valore A_R del ricircolo nell'accesso vascolare è comunemente definito dalla seguente espressione:

$$A_R \% = \frac{Q_R}{Q_B} \cdot 100 \quad 1)$$

in cui Q_B è la portata di sangue circolante nel circuito extracorporeo e Q_R è la portata di sangue che rientra nel circuito extracorporeo attraverso la linea arteriosa 5 subito dopo il trattamento dialitico.

La conoscenza del valore A_R del ricircolo nell'accesso vascolare è di rilevante importanza nei trattamenti dialitici per numerosi motivi, quali il riposizionamento degli aghi 7, 8 quando il valore A_R del ricircolo risulta troppo elevato, l'aumento della precisione della terapia dialitica, il monitoraggio a lungo tempo della stenosi della fistola e l'aumento della vita media della fistola stessa.

Per la determinazione del valore A_R di ricircolo nell'accesso vascolare sono noti numerosi metodi di misura raggruppabili in due grandi gruppi, il primo comprendente i metodi di misura non provocativi ed il

BERGADANO MIRKO
(iscritto all'Albo n. 843B)

secondo comprendente i metodi di misura provocativi.

Al primo gruppo appartengono i metodi di misura che non prevedono sollecitazioni di carattere chimico o fisico del sangue sottoposto a trattamento dialitico ma si limitano a quantificare grandezze fisiologiche nel corso della seduta dialitica.

Ad esempio a tale primo gruppo appartiene il metodo di misura "con campioni di urea" che prevede di misurare la concentrazione di urea in tre campioni di sangue prelevati contemporaneamente nella linea arteriosa, in quella venosa e nel circuito periferico del paziente e di calcolare il valore A_R di ricircolo nell'accesso vascolare secondo l'equazione (equivalente alla 1):

$$A_R \% = \frac{C_s - C_A}{C_s - C_v} \cdot 100 \quad 2)$$

in cui C_s è il valore della concentrazione di urea nel circolo periferico (concentrazione sistemica), C_A è il valore della concentrazione di urea nella linea arteriosa (concentrazione arteriosa), e C_v è il valore della concentrazione di urea nella linea venosa (concentrazione venosa).

Tale metodo però presenta l'inconveniente di essere basato sul presupposto fondamentale che, in assenza di ricircolo nell'accesso vascolare, il valore della

BERGADANO NIKO
(iscritto all'Albo n. 843B)



concentrazione sistemica C_s sia uguale al valore della concentrazione arteriosa C_A ; è stato tuttavia recentemente dimostrato che tale presupposto non è valido in tutte le condizioni e dipende dal punto di prelievo, pertanto anche in assenza di ricircolo nell'accesso vascolare vi sono differenze tra tali valori, che pregiudicano l'attendibilità della misura.

Al secondo gruppo appartengono invece i metodi di misura che prevedono sollecitazioni di carattere chimico o fisico del sangue sottoposto a trattamento dialitico.

A tale secondo gruppo appartiene ad esempio il metodo di misura "con campioni di urea e Q_B minimo" che è sostanzialmente identico al metodo di misura "con campioni di urea" sopra descritto e differisce da questo per il fatto che il prelievo di sangue nella linea arteriosa per la determinazione del valore C_s della concentrazione sistemica viene eseguito in condizioni di portata Q_B di sangue circolante nel circuito extracorporeo minima, in modo da ridurre al minimo il ricircolo in fistola e quindi ridurre le differenze tra i valori C_s e C_A della concentrazione sistemica e della concentrazione arteriosa.

Al secondo gruppo appartiene anche i metodi di misura "in diluizione" che prevedono la somministrazione al paziente di un tracciante ("tracer"), in modo da

BERGADANO MIRKO
(iscritto all'Albo n. 8438)

ottenere una diluizione di carattere chimico o fisico del sangue, ed il contemporaneo monitoraggio, per mezzo di specifici sensori, del suo comportamento in corrispondenza di una o entrambe le linee arteriosa e venosa. Il confronto dei segnali rilevati dai sensori consente di determinare in modo noto e quindi non descritto in dettaglio il valore A_R di ricircolo nell'accesso vascolare.

In particolare, un primo metodo di misura in diluizione noto prevede una misura di temperatura del sangue mediante sensori di temperatura disposti sulla linea venosa e su quella arteriosa per monitorare l'andamento delle relative temperature in risposta ad una quantità di calore (tracer) somministrata o estratta dal sangue mediante l'apparecchiatura di dialisi.

Un secondo metodo di misura in diluizione noto è descritto nel brevetto statunitense US-A-5,312,550 e prevede una iniezione nella linea venosa di un materiale avente proprietà fisiche differenti da quelle del sangue ed il rilevamento della condizione di ricircolo nell'accesso vascolare mediante il monitoraggio della presenza delle proprietà fisiche di tale materiale a monte del punto di iniezione del materiale.

Un terzo metodo di misura in diluizione noto è descritto nel brevetto statunitense US-A-5,510,717 e

BERGADANO MIRKO
(iscritto all'Albo n. 843B)

prevede una misura di conducibilità del sangue utilizzando un bolo di soluzione ipertonica iniettato nella linea venosa come "tracer" e due sensori di conducibilità disposti sulla linea venosa e su quella arteriosa per monitorare l'andamento delle relative conducibilità in risposta al suddetto bolo.

Un quarto metodo di misura in diluizione noto prevede una misura di densità del sangue utilizzando un bolo di soluzione fisiologica isotonica iniettato nella linea venosa come "tracer" e due sensori di conducibilità disposti sulla linea venosa e su quella arteriosa per monitorare l'andamento delle relative densità del sangue in risposta al suddetto bolo.

Un quinto metodo di misura in diluizione noto prevede una misura di assorbanza ottica del sangue utilizzando un solo sensore di diluizione del sangue (misuratore di ematocrito) disposto sulla linea arteriosa e come "tracer" un bolo di soluzione isotonica iniettato a monte del sensore; il valore A_R di ricircolo nell'accesso vascolare è ottenuto dal confronto tra il segnale rilevato dal sensore immediatamente dopo l'iniezione del bolo e quella osservata dopo che il bolo è rientrato nell'accesso arterioso.

I metodi provocativi e non provocativi sopra descritti presentano però alcuni inconvenienti che non

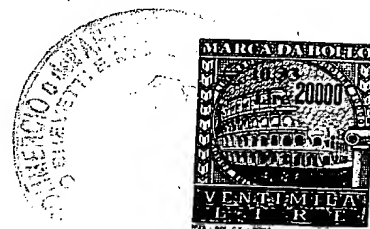
BERGADANO MIRKO
(iscritto all'Albo n. 843B)

hanno consentito un adeguato e completo sfruttamento dei loro pregi. In particolare, i metodi non provocativi sono di difficile esecuzione in quanto richiedono prelievi di sangue ed esami di laboratorio mentre i metodi provocativi, oltre ad essere di tipo invasivo, sono imprecisi nel tempo e nell'ampiezza in quanto richiedono iniezioni manuali e possono in alcune situazioni essere alterabili da fenomeni esterni.

Un ulteriore inconveniente comune a tutti i metodi provocativi sopra descritti è che la determinazione del ricircolo nell'accesso vascolare viene effettuata inducendo nel sangue del paziente una perturbazione avente una ampiezza ed una durata temporale finita e calcolando quindi il valore del ricircolo soltanto quando il sistema si trova in regime stazionario, ossia soltanto dopo che la perturbazione indotta nel sangue del paziente ha attraversato il corpo del paziente ed ha potuto generare una perturbazione indotta nel punto in cui sono posizionati i sensori di misura.

Questa caratteristica comune ai metodi noti da un lato non permette la realizzazione di un monitoraggio continuo del ricircolo nell'accesso vascolare ma soltanto un monitoraggio ad intervalli di tempo discreti relativamente distanti fra loro e dall'altro non consente un monitoraggio affidabile dell'efficienza del

BERGADANO MIRKO
(iscritto all'Albo n. 8438)



filtro di dialisi ed un intervento tempestivo in situazioni di malfunzionamento dell'apparecchiatura di dialisi.

Inoltre, al fine di ottenere una accuratezza complessiva della misura del ricircolo nell'accesso vascolare che sia accettabile, è necessario che i segnali generati dai sensori di misura presentino ampiezze sufficientemente elevate tali da permettere di avere rapporti segnale/rumore che garantiscano il raggiungimento di tale accuratezza. La durata finita della perturbazione indotta fa però sì che per l'ottenimento di ampiezze di tali valori occorra indurre nel sangue del paziente perturbazioni aventi ampiezze relativamente elevate, le quali potrebbero causare alterazioni indesiderate nel trattamento dialitico che, in alcune particolari condizioni cliniche, potrebbero essere dannose per l'organismo.

Per risolvere alcuni degli inconvenienti insiti nei metodi noti, nel brevetto italiano IT 1288767 a nome della richiedente viene descritto un metodo di misura che prevede di utilizzare una misura provocativa eseguita tramite variazioni del flusso di ultrafiltrazione nel filtro dializzatore e senza somministrazione di tracers. In dettaglio, il suddetto metodo prevede di comandare una variazione del flusso di

BERGADANO MIRKO
(iscritto all'Albo n. 843B)

ultrafiltrazione del sangue fluente all'interno del filtro di dialisi nel corso della seduta dialitica in modo da produrre una variazione della concentrazione dell'emoglobina nel sangue avente ampiezza e durata finite, di misurare quindi, mediante un emoglobino metro, la variazione della concentrazione dell'emoglobina che viene indotta a monte del filtro di dialisi dopo che il sangue con concentrazione dell'emoglobina modificata è stato reimmesso nel corpo del paziente e di determinare il valore del ricircolo nell'accesso vascolare in base alla variazione della concentrazione dell'emoglobina misurata.

Il metodo oggetto del succitato brevetto italiano, pur risultando particolarmente vantaggioso sia dal punto di vista della semplicità implementativa, in quanto non richiede modifiche all'apparecchiatura di dialisi e, utilizzando un solo sensore, presenta errori di misura estremamente ridotti, che dal punto di vista della semplicità di esecuzione in quanto, oltre ad essere di tipo non invasivo, può essere eseguito in modo completamente automatico senza richiedere interventi esterni di un operatore per la somministrazioni di boli di soluzioni fisiologiche, è anch'esso affetto dalle limitazioni derivanti dalla determinazione del ricircolo effettuata in regime stazionario.

BERGADANO MIRKO
(iscritto all'A/Bc n. 9438)

Scopo della presente invenzione è quello di realizzare un metodo di determinazione del ricircolo di sangue in un accesso vascolare che consenta di superare le limitazioni dei metodi sopra descritti.

Secondo la presente invenzione viene realizzato un metodo di determinazione del ricircolo di sangue in un accesso vascolare di un paziente sottoposto ad un trattamento dialitico mediante un'apparecchiatura di dialisi comprendente una linea di prelievamento del sangue dal corpo del paziente, un filtro di dialisi, ed una linea di reimmissione del sangue nel corpo del paziente, detto ricircolo avvenendo in detto accesso vascolare fra detta linea di reimmissione e detta linea di prelievamento; caratterizzato dal fatto di comprendere la fase di determinare detto ricircolo di sangue in detto accesso vascolare operando con sistema in regime dinamico.

Per una migliore comprensione della presente invenzione viene ora descritta una forma di realizzazione preferita, a puro titolo di esempio non limitativo, con riferimento ai disegni allegati, nei quali:

- la figura 1 mostra un modello semplificato dei flussi di sangue presenti nel corpo di un paziente in presenza di un ricircolo extracorporeo;

BERGADANO MIRKO
(iscritto all'Albo n. 2438)

- la figura 2 è uno schema semplificato di un accesso vascolare e dei relativi flussi di sangue; e

- la figura 3 è uno schema semplificato di una apparecchiatura di dialisi.

Nella figura 3 è indicata con 10, nel suo insieme, una apparecchiatura di dialisi di tipo noto collegata ad una fistola 11 (accesso vascolare) di un paziente sottoposto a trattamento dialitico. Nella figura 3, l'apparecchiatura di dialisi 10 è mostrata relativamente alle sole parti necessarie per la comprensione del metodo oggetto della presente invenzione ed in tale figura sono inoltre evidenziati i flussi di sangue nell'accesso vascolare.

L'apparecchiatura di dialisi 10 comprende una linea dializzante 12 (illustrata in figura con una linea a tratto spesso) percorsa in uso da una soluzione dializzante e formata da una pluralità di tratti; una linea sangue 14 (illustrata in figura con una linea a tratto sottile) percorsa in uso dal sangue del paziente sottoposto a trattamento dialitico e formata anch'essa da una pluralità di tratti; ed un filtro di dialisi 16, di tipo noto, per la depurazione del sangue, collegato alla linea dializzante 12 ed alla linea sangue 14 nel modo qui di seguito descritto.

In particolare, il filtro di dialisi 16 comprende



un compartimento dializzatore 18 all'interno del quale fluisce, in uso, la soluzione dializzante, disposto lungo la linea dializzante 12 e presentante un ingresso 18a ed una uscita 18b collegati alla linea dializzante 12 stessa; un compartimento sangue 20 all'interno del quale fluisce, in uso, il sangue da depurare, disposto lungo la linea sangue 14 e presentante un ingresso 20a ed una uscita 20b collegati alla linea sangue 14 stessa; ed una membrana semipermeabile 22, ossia impermeabile all'emoglobina e permeabile al plasma sanguigno ed alle particelle indesiderate di basso peso molecolare presenti nel sangue a causa dell'insufficienza renale, la quale separa il compartimento dializzatore 18 ed il compartimento sangue 20.

La linea sangue 14 comprende una linea arteriosa 24 di ingresso collegata tra l'ingresso 20a del compartimento sangue 20 e la fistola 11 del paziente ed una linea venosa 26 di uscita collegata tra l'uscita 20b del compartimento sangue 20 e la fistola 11 a valle della linea arteriosa 24 (rispetto alla direzione del flusso del sangue nella fistola 11).

La linea arteriosa 24 comprende un primo ago 30 inserito nella fistola 11 del paziente e collegato all'ingresso 20a del compartimento sangue 20 attraverso un condotto di ingresso 32, una pompa sangue 34 disposta

BERGADANO MIRKO
(iscritto all'Albo n. 843B)

lungo il condotto di ingresso 32, la cui portata determina il volume di sangue sottoposto a trattamento dialitico, ed un sensore di emoconcentrazione 36 (emoglobinometro) disposto anch'esso lungo il condotto di ingresso 32 e fornente in uscita un segnale di emoconcentrazione.

La linea venosa 26 comprende un secondo ago 40 inserito nella fistola 11 del paziente a valle del primo ago 30, ad una prefissata distanza da questo, e collegato all'uscita 20b del compartimento sangue 20 attraverso un condotto di uscita 42.

La linea dializzante 12 comprende una pompa dializzate di ingresso 44 collegata all'ingresso 18a del compartimento dializzatore 18 attraverso un condotto di ingresso 46, una pompa dializzate di uscita 48 collegata all'uscita 18b del compartimento dializzatore 18 attraverso un condotto di uscita 50, ed una pompa di ultrafiltrazione 52 disposta su un condotto di derivazione 54 collegato al condotto di uscita 50 ed avente lo scopo di regolare il valore Q_{UF} del flusso di ultrafiltrazione nel filtro dializzatore 16 stesso.

La presente invenzione si basa sul principio di effettuare una misura provocativa non invasiva, ossia senza somministrazione di tracers, operando con sistema in regime dinamico o transitorio.

BERGADANO MIRKO
(iscritto all'Albo n. 8/35)

In particolare, la presente invenzione prevede di:

- sottoporre il sangue del paziente fluente nella linea sangue 10 ad una sollecitazione di carattere fisico costituita da una o più perturbazioni temporalmente successive aventi entità tale da portare il sistema in regime transitorio; e

- determinare il ricircolo di sangue nell'accesso vascolare quando il sistema si trova in detto regime transitorio in funzione dell'entità delle perturbazioni presenti nella linea sangue 10 stessa, a monte del punto in cui il sangue è stato sottoposto alla summenzionata sollecitazione fisica, ed indotte dal ricircolo di sangue nell'accesso vascolare.

In particolare, secondo un aspetto della presente invenzione, la summenzionata sollecitazione di carattere fisico è costituita da una variazione continua della concentrazione dell'emoglobina del sangue fluente nella linea venosa 26 attorno ad un valore medio prefissato o attorno ad un profilo di concentrazione prefissato più adatto per il paziente ed il calcolo del ricircolo nell'accesso vascolare è effettuato durante il regime transitorio, provocato da tale variazione, in funzione della variazione della concentrazione di emoglobina indotta nel sangue fluente nella linea arteriosa 24 e misurabile mediante il sensore di emoconcentrazione 36.

BERGADANO MIRKO
(iscritto all'Albo n. 8438)

presente invenzione, la variazione della concentrazione dell'emoglobina nel sangue fluente nella linea venosa 26 è ottenuta generando variazioni continue del flusso di ultrafiltrazione nel filtro dializzatore 16, le quali sono ottenute comandando opportunamente la pompa di ultrafiltrazione 52.

In particolare, la pompa di ultrafiltrazione 52 viene comandata in modo tale che il valore del flusso di ultrafiltrazione presenti una successione di gradini positivi (aumento del flusso di ultrafiltrazione) e negativi (riduzione del flusso di ultrafiltrazione) di valore correlato all'entità della perturbazione che si desidera creare; i gradini positivi determinano un aumento della concentrazione dell'emoglobina nel sangue fluente nella linea venosa 26 e reimmesso nella fistola 11 del paziente attraverso l'ago 40, mentre i gradini negativi determinano una riduzione di tale concentrazione.

Ad ogni variazione provocata della concentrazione dell'emoglobina del sangue, ossia dopo l'applicazione di ogni gradino del flusso di ultrafiltrazione, mentre il sistema si trova in regime transitorio provocato da tale gradino, si determina, tramite il sensore di emoconcentrazione 36, la concentrazione dell'emoglobina



del sangue fluente nella linea arteriosa 24 e quindi, sulla base di una serie di valori assunti dalla concentrazione dell'emoglobina all'interno di una finestra temporale prefissata viene poi calcolato il ricircolo di sangue nell'accesso vascolare utilizzando un algoritmo matematico.

In particolare, ad intervalli di tempo prefissati, ad esempio ogni secondo, si provoca una variazione di entità nota della concentrazione dell'emoglobina del sangue nella linea venosa 26 e nello stesso istante si misura la concentrazione dell'emoglobina del sangue nella linea arteriosa 24.

La coppia di valori della concentrazione dell'emoglobina nella linea venosa e nella linea arteriosa vengono quindi inseriti in un vettore contenente altre coppie di valori corrispondenti acquisiti in intervalli di tempo precedenti e il vettore così formato viene poi elaborato utilizzando il summenzionato algoritmo di calcolo in modo da stimare il valore del ricircolo di sangue nell'accesso vascolare minimizzando l'errore di stima.

Uno dei possibili algoritmi matematici più convenienti da utilizzare per il calcolo del ricircolo nell'accesso vascolare è basato su una modellizzazione del comportamento del sistema composto dal sangue e dai

BERGADANO MIRKO
(iscritto all'Albo n. 8438)

condotti in cui esso circola effettuata utilizzando un modello lineare del primo ordine e la metodologia dei minimi quadratici basata su operazioni algebriche effettuate su matrici le cui dimensioni coincidono con il numero di parametri del modello matematico che devono essere stimati ed il numero di coppie di valori considerati (ad esempio con 4 parametri da stimare e sessanta coppie di valori - numero di coppie acquisite in un minuto - generano matrici aventi dimensioni di 4×60).

In particolare, una modellizzazione lineare del primo ordine del sistema equivale a scrivere una equazione differenziale i cui parametri caratteristici possono essere stimati stimolando il sistema con un segnale di ingresso variabile e misurandone l'uscita.

Ciò può essere fatto in differenti modi. Qui di seguito verrà descritto in modo sintetico uno dei possibili approcci, senza per questo perdere in generalità.

Considerando l'ingresso e l'uscita del sistema soltanto ad istanti di tempo finiti, l'equazione differenziale descrivente il sistema, qualunque essa sia, assume la seguente forma discreta:

$$y(i+1) = a \cdot y(i) + b \cdot u(i-n) + c$$

BERGADANO MIRKO
(iscritto all' Albo n. 8438)

in cui:

y è la concentrazione dell'emoglobina;

u è il flusso di ultrafiltrazione;

T_c è il tempo di campionamento; e

$n=T/T_c$ è il ritardo di propagazione della perturbazione, espresso in periodi di campionamento; e

a , b e c sono parametri funzione del valore del ricircolo nell'accesso vascolare.

Dopo uno spostamento temporale di n campioni del segnale di ingresso (finestra temporale), la precedente equazione differenziale discreta può essere riscritta nel modo seguente:

$$\bar{u}(i) = u(i-n)$$

$$y(i+1) = a \cdot y(i) + b \cdot \bar{u}(i) + c$$

Applicando al sistema una sequenza di m segnali di ingresso e misurando i corrispondenti m segnali di uscita, le precedenti equazioni possono essere ripetutamente applicate per ciascun segnale di ingresso e, considerando anche gli errori (da minimizzare), per ciascuno di essi si può in generale scrivere:

$$z(i+1) = a \cdot z(i) + b \cdot \bar{u}(i) + c + \text{err}(i)$$

ovvero, in forma matriciale:

$$Z = H \cdot P + E$$

in cui sono:

$$Z = \begin{bmatrix} z(1) \\ z(2) \\ \dots \\ z(m) \end{bmatrix}; \quad H = \begin{bmatrix} z(0) & \bar{u}(0) & 1 \\ z(1) & \bar{u}(1) & 1 \\ \dots & \dots & \dots \\ z(m-1) & \bar{u}(m-1) & 1 \end{bmatrix}; \quad P = \begin{bmatrix} a \\ b \\ c \end{bmatrix}; \quad E = \begin{bmatrix} err(1) \\ err(2) \\ \dots \\ err(m-1) \end{bmatrix}$$

Applicando il metodo dei minimi quadratici ("Least Square Method"), è facilmente dimostrabile che la matrice P che minimizza gli errori è la seguente:

$$P = (H^T \cdot H)^{-1} \cdot H^T \cdot Z$$

Una misura della qualità della stima può essere data dalla varianza dell'errore espressa avente la seguente espressione:

$$\sigma^2 = \frac{(Z - H \cdot P)^T \cdot (Z - H \cdot P)}{m - 3}$$

Sulla base di quanto precede, il valore A_R del ricircolo nell'accesso vascolare è quindi calcolabile sulla base dei parametri a , b e c stimati.

I vantaggi del presente metodo di misura sono i seguenti.

Innanzitutto il presente metodo prevede di indurre nel sangue del paziente una perturbazione continua la

BERGADANO MIRKO
[iscritto all'Albo n. 843B]



cui durata è pari alla durata del trattamento dialitico, permettendo così un monitoraggio continuo del ricircolo nell'accesso vascolare e dell'efficienza del filtro di dialisi e quindi un intervento tempestivo in presenza di malfunzionamenti dell'apparecchiatura di dialisi.

Inoltre, la continuità della perturbazione indotta nel sangue del paziente consente di ottenere una elevata accuratezza della misura del ricircolo nell'accesso vascolare senza alterare in alcun modo il trattamento dialitico e l'obiettivo clinico della seduta dialitica, e quindi senza ripercussioni sull'organismo del paziente, in quanto la perturbazione indotta determina una variazione continua della concentrazione dell'emoglobina attorno ad un valore medio o ad un profilo di concentrazione prefissato conveniente per il paziente.

Inoltre, la conoscenza in tempo reale del ricircolo nell'accesso vascolare consente di perseguire con maggior precisione gli obiettivi clinici.

Infatti, durante la seduta dialitica tipicamente la concentrazione dell'emoglobina, e la variazione di volume ematico che da questa ne deriva, vengono modificate secondo un profilo conveniente per il paziente e tale modifica viene effettuata basandosi sull'informazione di concentrazione di emoglobina

BERGADANO MIRKO
[Iscritto all'Albo n. 8438]

fornita dal sensore di emoconcentrazione 36.

Dato però che anche il ricircolo nell'accesso vascolare fornisce un contributo alla variazione della concentrazione dell'emoglobina, la concentrazione dell'emoglobina misurata dal sensore di emoconcentrazione 36 è generalmente la combinazione dei due suddetti contributi e quindi la conoscenza in tempo reale dell'entità del ricircolo nell'accesso vascolare risulta estremamente importante in quanto consente correggere in tempo reale il comando fornito all'apparecchiatura di dialisi in modo da perseguire più precisamente il profilo di concentrazione di emoglobina desiderato.

Inoltre, il presente metodo risulta di semplice implementazione in quanto non richiede né prelievi di sangue ed esami di laboratorio né iniezioni manuali e può essere eseguito in modo completamente automatico in quanto non sono necessari interventi esterni di un operatore per la somministrazioni di boli di soluzioni fisiologiche.

Inoltre, il metodo utilizza un solo sensore, l'emoglobinometro, anziché due come molti dei metodi noti sopra descritti, e quindi consente di ridurre ulteriormente gli errori di misura.

Infine, il metodo è semplice, di facile

BERGADANO MIRKO
(iscritto all'Albo n. 843B)

implementazione e non richiede modifiche all'apparecchiatura di dialisi in quanto l'emoglobinometro e la pompa di ultrafiltrazione sono già presenti nelle normali apparecchiature di dialisi.

Risulta infine chiaro che al metodo qui descritto ed illustrato possono essere apportate modifiche e varianti senza per questo uscire dall'ambito protettivo della presente invenzione.

Ad esempio, la variazione della concentrazione dell'emoglobina può essere ottenuta anziché variando continuamente il flusso di ultrafiltrazione, ossia variando continuamente la quantità d'acqua estratta dal sangue, variando il flusso di infusione, ossia variano continuamente la quantità d'acqua infusa nel sangue.

Inoltre, sebbene la variazione della concentrazione dell'emoglobina del sangue rappresenta la perturbazione più conveniente da utilizzare, altre tipologie di perturbazioni possono essere utilizzate, fra le quali si può ad esempio citare la variazione della temperatura del sangue.

BERGADANO MIRKO
(iscritto all'Albo n. 843B)

R I V E N D I C A Z I O N I

1. Metodo di determinazione del ricircolo di sangue in un accesso vascolare (11) di un paziente sottoposto ad un trattamento dialitico mediante un'apparecchiatura di dialisi (10) comprendente una linea di prelevamento (24) del sangue dal corpo del paziente, un filtro di dialisi (16), ed una linea di reimmissione (26) del sangue nel corpo del paziente, detto ricircolo avvenendo in detto accesso vascolare fra detta linea di reimmissione (26) e detta linea di prelevamento (24); caratterizzato dal fatto di comprendere la fase di determinare detto ricircolo di sangue in detto accesso vascolare (11) operando con sistema in regime dinamico.

2. Metodo secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che detta fase di determinare detto ricircolo di sangue in detto accesso vascolare (11) comprende le fasi di indurre nel sangue fluente in detta linea di reimmissione (26) una perturbazione di entità tale da portare il sistema in regime transitorio; e di determinare detto ricircolo di sangue in detto accesso vascolare (11) durante detto regime transitorio in funzione dell'entità della perturbazione indotta in detta linea di prelevamento (24).

3. Metodo secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che detta fase di indurre nel

BERGADANO MIRKO
(iscritto all'Albo n. 843B)



sangue fluente in detta linea di reimmissione (26) una perturbazione comprende la fase di provocare una variazione della concentrazione dell'emoglobina del sangue fluente in detta linea di reimmissione (26).

4. Metodo secondo la rivendicazione 3, caratterizzato dal fatto che detta fase di provocare una variazione della concentrazione dell'emoglobina del sangue comprende la fase di comandare una variazione di flusso di ultrafiltrazione in detto filtro di dialisi (16).

5. Metodo secondo la rivendicazione 3 o 4, caratterizzato dal fatto che detta fase di indurre nel sangue fluente in detta linea di reimmissione (26) una perturbazione comprende la fase di provocare una successione di variazioni della concentrazione dell'emoglobina del sangue fluente in detta linea di reimmissione (26).

6. Metodo secondo la rivendicazione 5, caratterizzato dal fatto che detta fase di determinare detto ricircolo di sangue in detto accesso vascolare (11) comprende inoltre le fasi di acquisire, per ciascuna variazione, il valore della concentrazione di emoglobina del sangue fluente in detta linea di reimmissione (26) e contemporaneamente il valore della concentrazione di emoglobina del sangue fluente in detta

BERGADANO MIRKO
(iscritto all'Albo n. 843B)

linea di prelevamento (24); e di determinare detto ricircolo indetto acceso vascolare in funzione dei valori della concentrazione di emoglobina del sangue acquisiti relativi a detta variazione e a variazioni temporalmente precedenti.

7. Metodo secondo la rivendicazione 6, caratterizzato dal fatto che detta fase di determinare detto ricircolo in detto acceso vascolare comprende la fase di calcolare detto ricircolo modellizzando il sistema mediante un modello lineare del primo ordine i cui parametri vengono stimati utilizzando la tecnica dei minimi quadratici.

8. Metodo di determinazione del ricircolo di sangue in un accesso vascolare, sostanzialmente come descritto ed illustrato con riferimento ai disegni allegati.

p.i.: GAMBRO DASCO S.P.A.

Bergadano Mirko
BERGADANO MIRKO
(Iscritto all'Albo n. 8438)

BERGADANO MIRKO
(Iscritto all'Albo n. 8438)



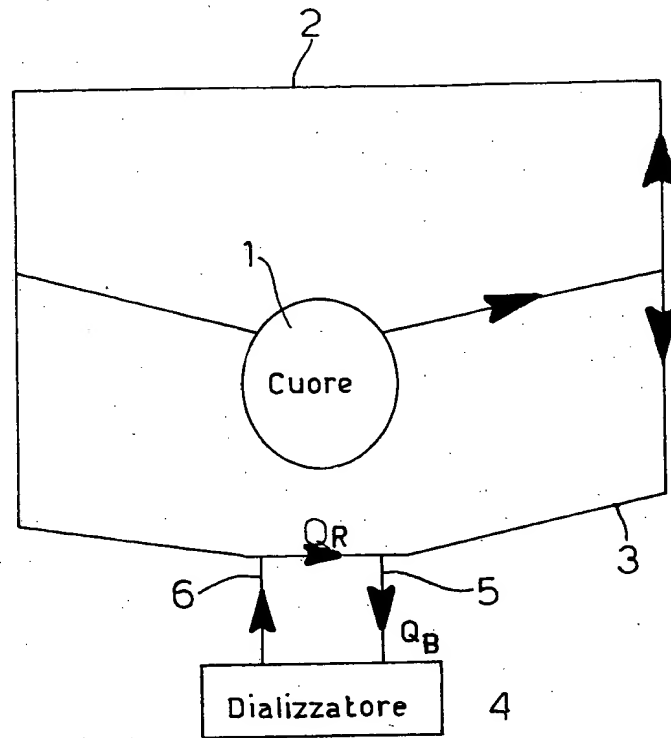


Fig.1

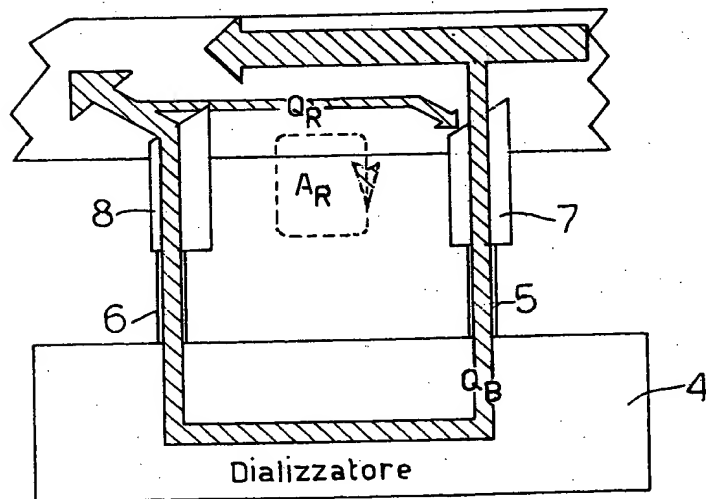


Fig.2

p.i.: GAMBRO DASCO S.P.A.

BERGADINO MIRRO
(iscritto all'Albo n. 843B)

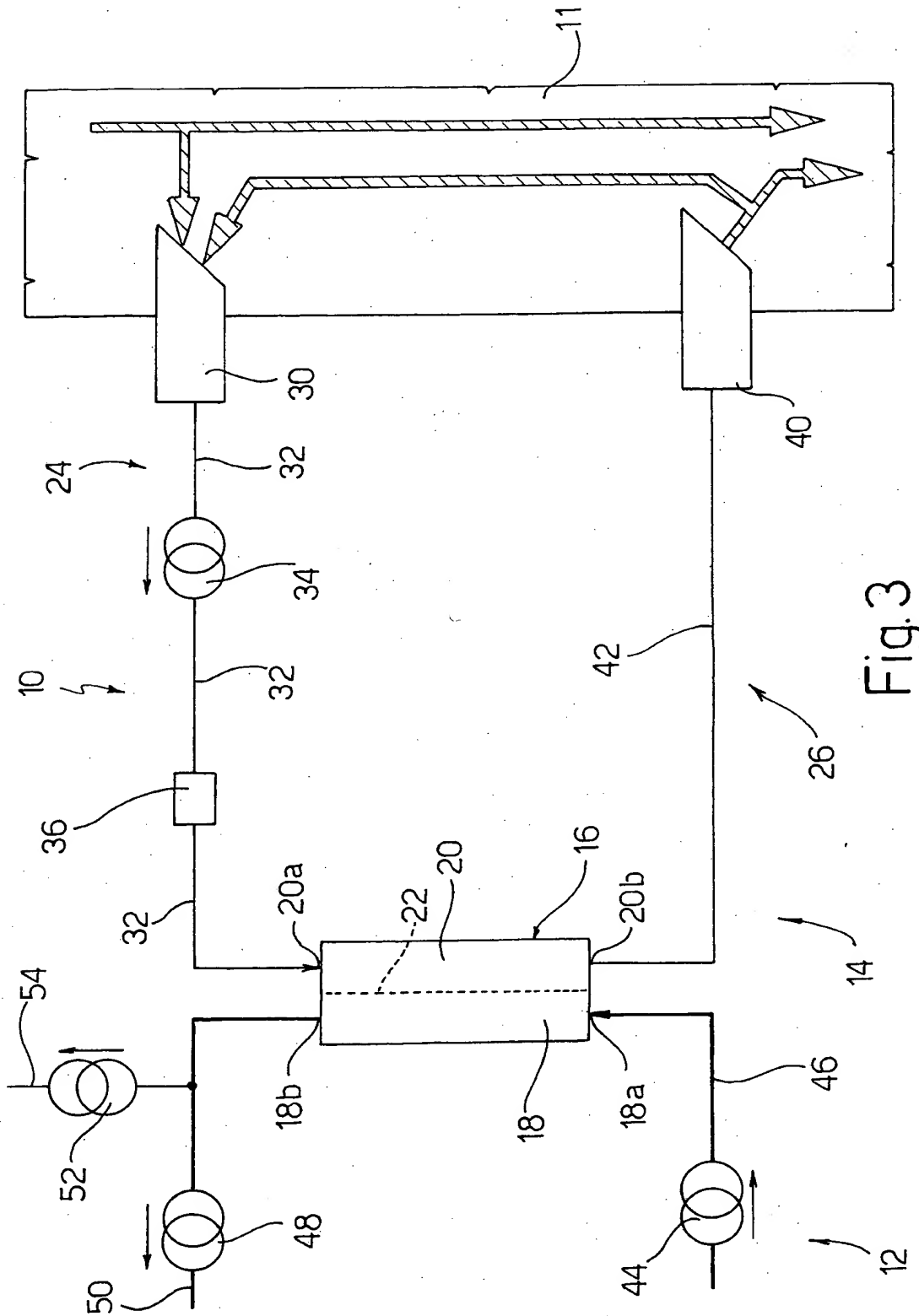


Fig. 3

p.i.: GAMBRO DASCO S.P.A.
 BERGADA IG. TURCO.
 (iscritto all'Albo n. 843B)



